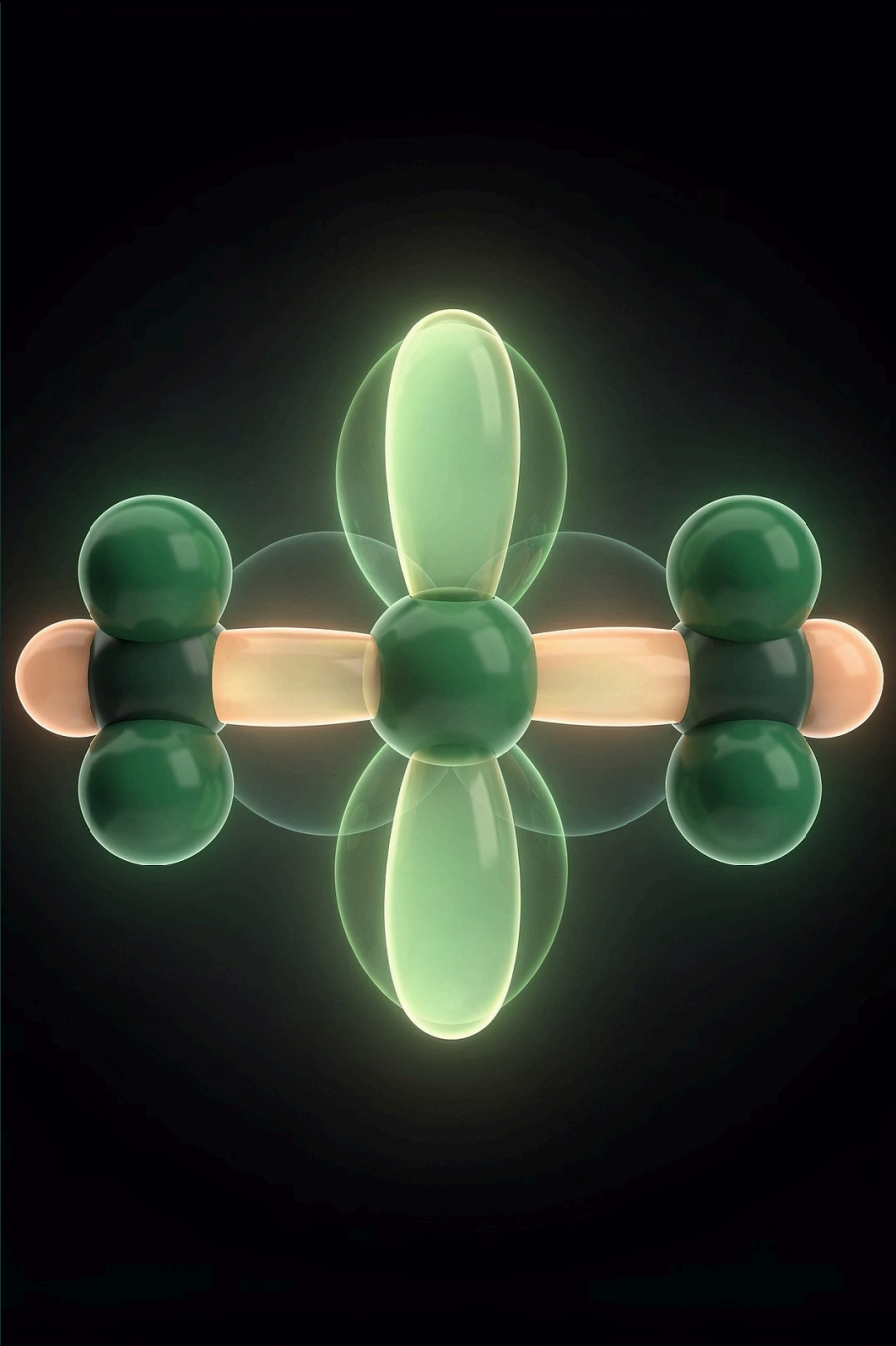
Asetilür İyonlarının Kimyası

Termodinamik Temellerden Modern Sentetik Stratejilere

Ders Sunumu · *Teradigma*



Karbon Atomunun Hibritleşmesi ve Asitlik

Hibrit orbitalin karakteri, içerdiği s ve p oranına göre belirlenir:

s Orbitalinin Rolü

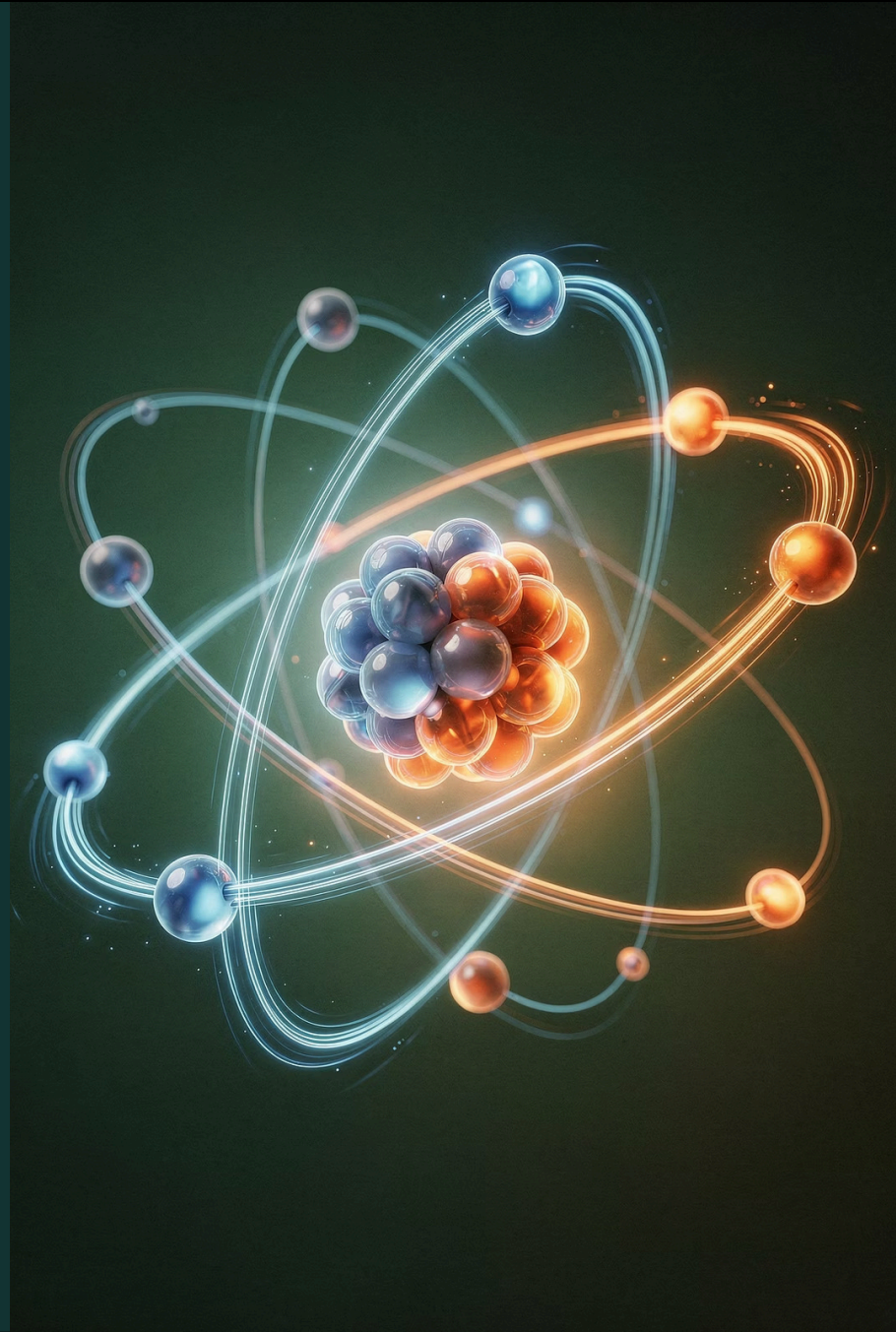
s orbitalleri küreseldir ve çekirdeğe daha yakındır; bu nedenle s karakteri yüksek olan bir orbitaldeki elektronlar, çekirdek tarafından daha güçlü tutulur ve daha düşük enerjilidir.

Hibritleşme ve Asidik Karakter

Hibritleşme türü değiştikçe C–H bağının asidik karakteri dramatik biçimde değişir: **sp^3 (%25 s) → sp^2 (%33 s) → sp (%50 s)**

Hassas Düzen

Bu küçük orbital değişikliği, maddenin kimyasal davranışını kökten dönüştüren hassas bir düzenin yansımasıdır.



pKa Değerleri: Logaritmik Bir Uçurum

Üç hibritleşme türünde C–H asitliği:

50	44	25
Alkanlar (sp^3)	Alkenler (sp^2)	Terminal Alkinler (sp)
Etan — en düşük asitlik	Etilen — orta asitlik	Asetilen — en yüksek asitlik

Neden Önemli?

Asetilen, etana kıyasla yaklaşık **10^{25} kat** daha asidiktir. Atomik düzeydeki bu ince ayar, asetilür anyonunun sentezlenebilir ve kullanılabilir bir ara ürün olmasını mümkün kılan temel fiziksel ilkedir.

sp Hibritleşmesi ve Anyon Kararlılığı

Terminal alkinlerde **%50 s karakteri** ne anlama gelir?

Yalnız Elektron Çiftinin Konumu

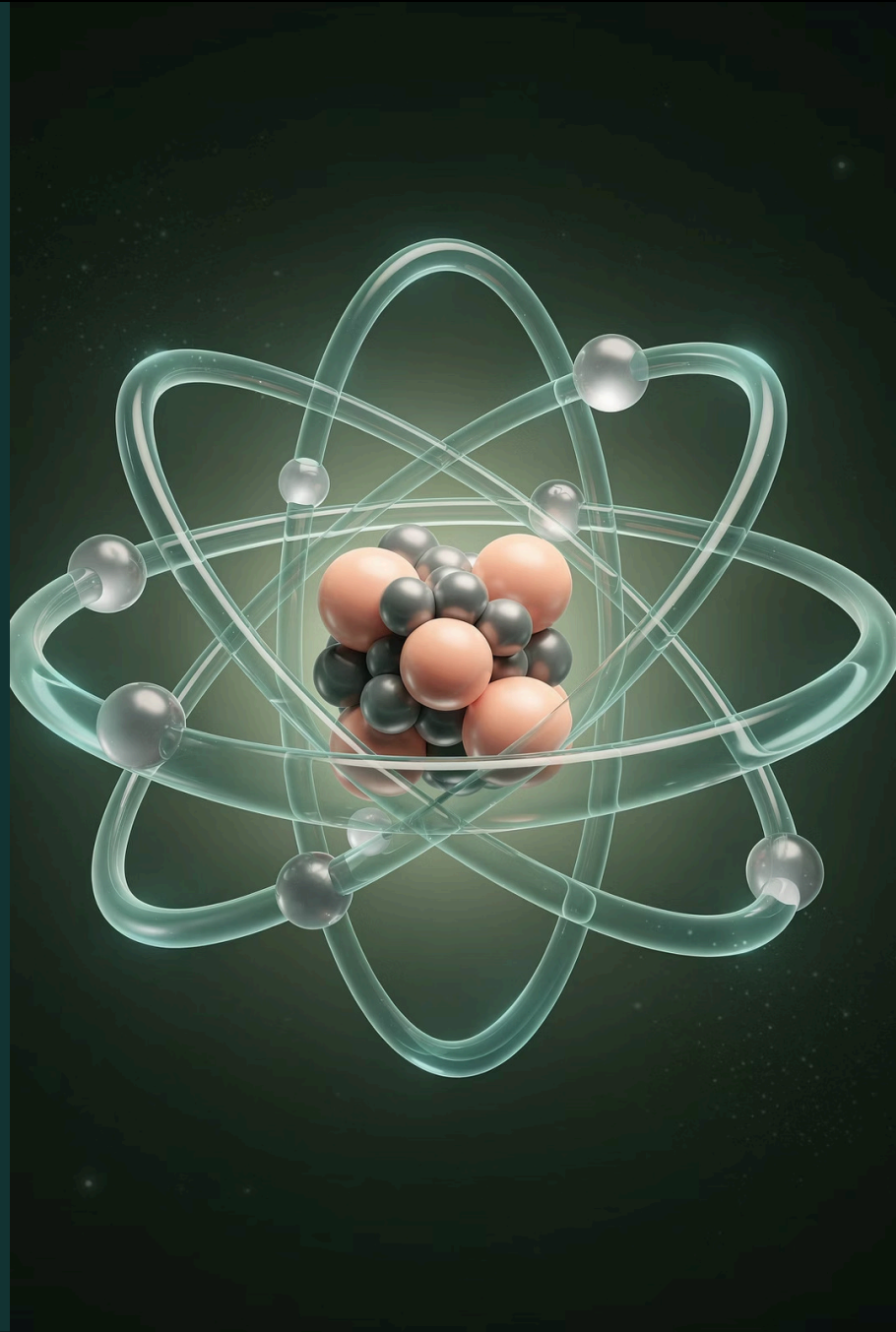
Deprotonasyon sonrası oluşan yalnız elektron çifti, sp orbitalinde çekirdeğe çok daha yakın tutulur.

Anyon Kararlılığı

Bu durum, oluşan asetilür anyonunu **(RC≡C:⁻)** kararlı kılar.

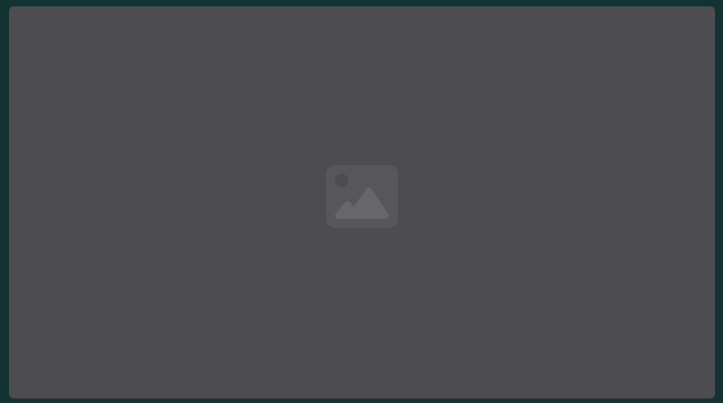
Dar Aralığın Anlamı

pKa değerinin 25 olması, asetilenin hem kararlı bir hidrokarbon olmasını hem de uygun koşullarda reaktif bir anyona dönüşebilmesini sağlar; bu dar aralık tesadüfi değildir.



Baz Seçiminin Termodinamik Temeli

Terminal alkinlerin pKa'sı (~25), suyun (15.7) ve alkollerin (16–18) pKa'sından yüksektir:



Neden $NaNH_2$?

NaOH veya NaOEt bu alkinleri deprotonlamak için yetersizdir; denge reaktifler yönüne kayar.

Sodyum amid ($NaNH_2$) kullanılır: amonyağın pKa'sı ≈ 38 olduğu için denge tek yönlüdür.

$RC{\equiv}C\text{–}H + NaNH_2 \rightarrow RC{\equiv}C{:}^{-}\ Na^{+} + NH_3$

Modern Baz Seçenekleri

Klasik $NaNH_2$ / sıvı amonyak sisteminin ötesinde:

Organolityum Bileşikleri

n-BuLi kullanımıyla lityum asetilür (RC≡C-Li) elde edilir; THF veya eter gibi organik çözücülerde çözünür.

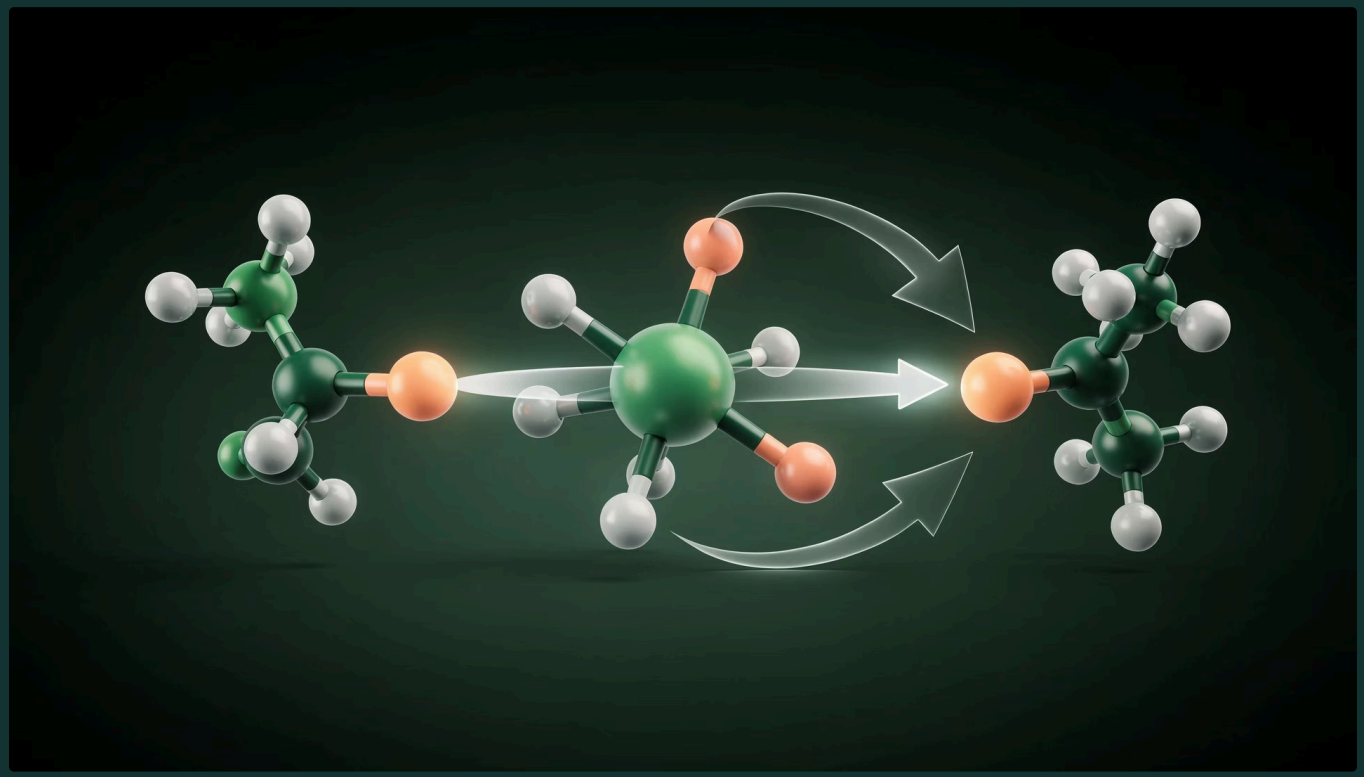
Grignard Reaktifleri

Etil magnezyum bromür kullanımıyla benzer lityum asetilür türevleri sağlanır.

İkili Kimlik

Oluşan tür hem **güçlü bir baz** hem de **güçlü bir nükleofil**dir; bu ikili kimlik, sentetik esnekliğin kaynağıdır.

Alkil Halojenürlerle Alkillenme: SN2 Mekanizması



Asetilür anyonu, birincil alkil halojenürlerle yeni bir C-C bağı kurar:

$RC{\equiv}C{:}^{-} + R'\text{-}CH_2\text{-}X \rightarrow RC{\equiv}C\text{-}CH_2\text{-}R' + X^{-}$

Mekanizma Detayları

- Arka taraftan saldırı, halojenin ayrılması (SN2)
- Birincil halojenürler → yüksek verimli iç alkin oluşumu

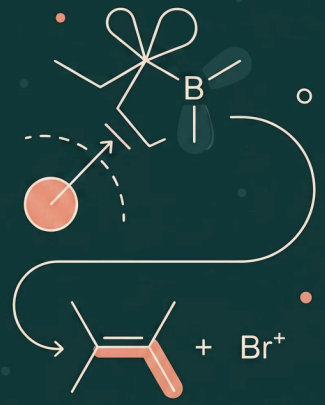
Sterik Engel: SN2 ile E2 Rekabeti

Elektrofilin yapısı reaksiyon yolunu belirler:

SN2 SÜBSTİTÜSYONU

BİRİNCİL ALKİL HALOJENÜR → İÇ ALKİN ÜRÜNÜ

E2 ELİMİNASYONU



İKİNCİL/ÜÇÜNCÜL ALKİL HALOJENÜR → İSTENMEYEN ALKEN ÜRÜNÜ (STERİK ENGEL NEDENİYLE)

İkincil / Üçüncül Halojenürler

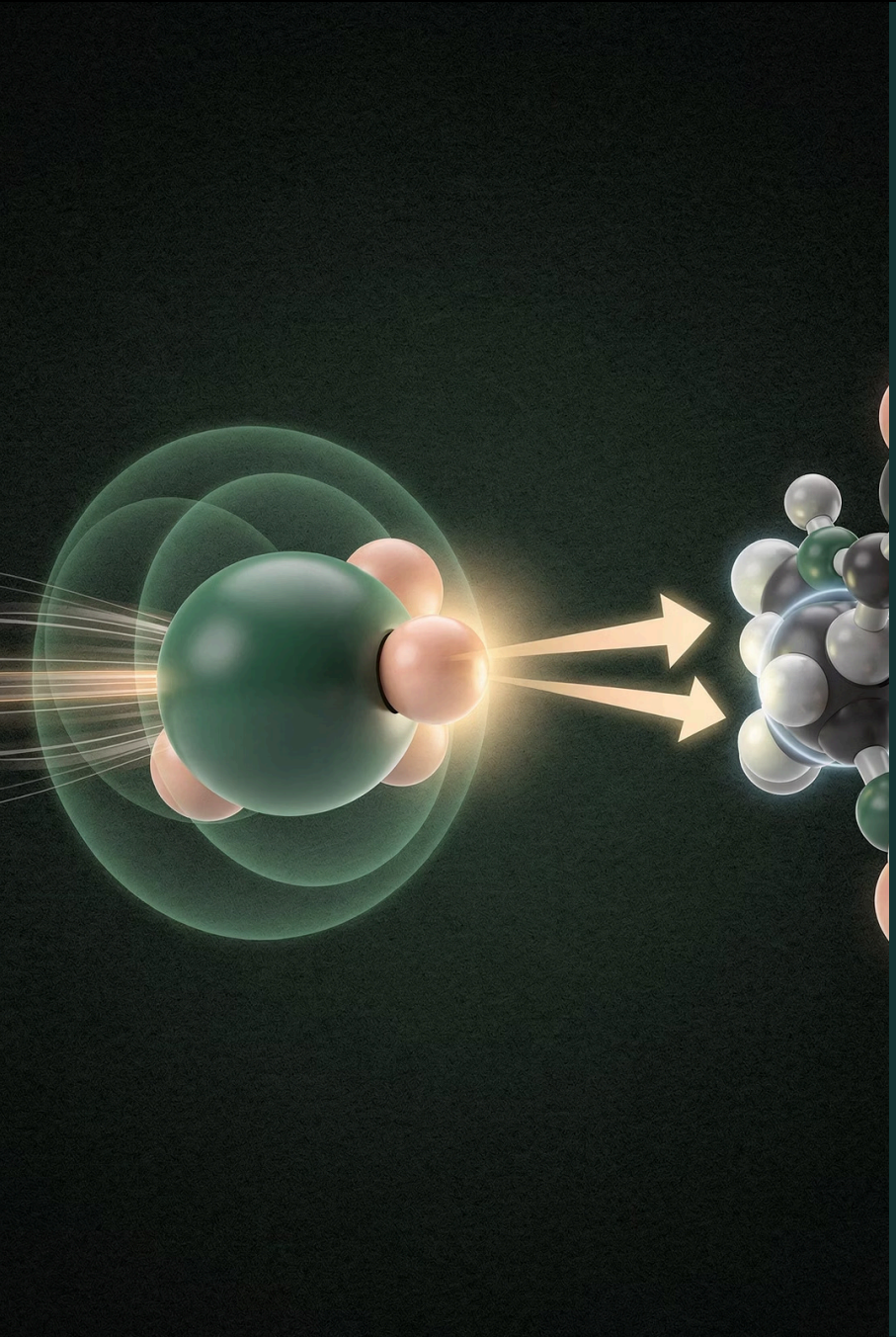
Alkil grubundaki sterik engel, asetilür iyonunun karbona yaklaşmasını zorlaştırır.

Baz Olarak Davranış

Bu durumda asetilür iyonu nükleofil değil, **baz** olarak işlev görür; komşu bir hidrojeni koparır.

Sonuç

İstenmeyen alken ürünü (E2 eliminasyonu) oluşur. Moleküler düzeydeki geometrik kısıtlamalar, reaksiyon yolunu tamamen değiştiren belirleyici faktörlerdir.



Karbonil Bileşiklerine Nükleofilik Katılma

Karbonil grubunun polarizasyonu (C δ^+ — O δ^-), karbon atomununu nükleofiiller için birincil hedef kılar:

- Asetilür Saldırısı
- Tetrahedral Araürün
- Protonasyon

Bu üç adımlı mekanizma, asetilür anyonunun karbonil bileşikleriyle nasıl verimli biçimde reaksiyona girdiğini açıklar.

Propargil Alkoller: Ürün Çeşitliliği

Karbonil Bileşenine Göre Ürünler

Formaldehit + Asetilür

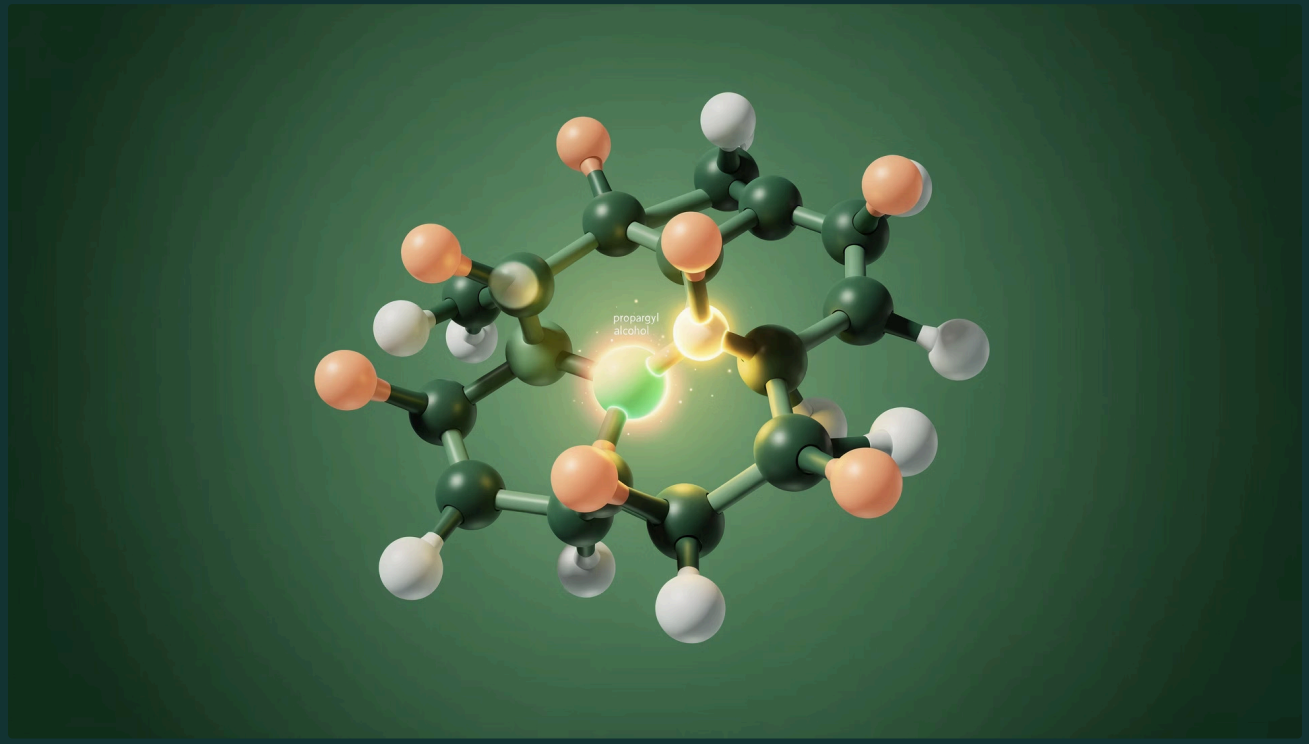
→ **Birincil** propargil alkol

Diğer Aldehitler + Asetilür

→ **İkincil** propargil alkol

Ketonlar + Asetilür

→ **Üçüncül** propargil alkol



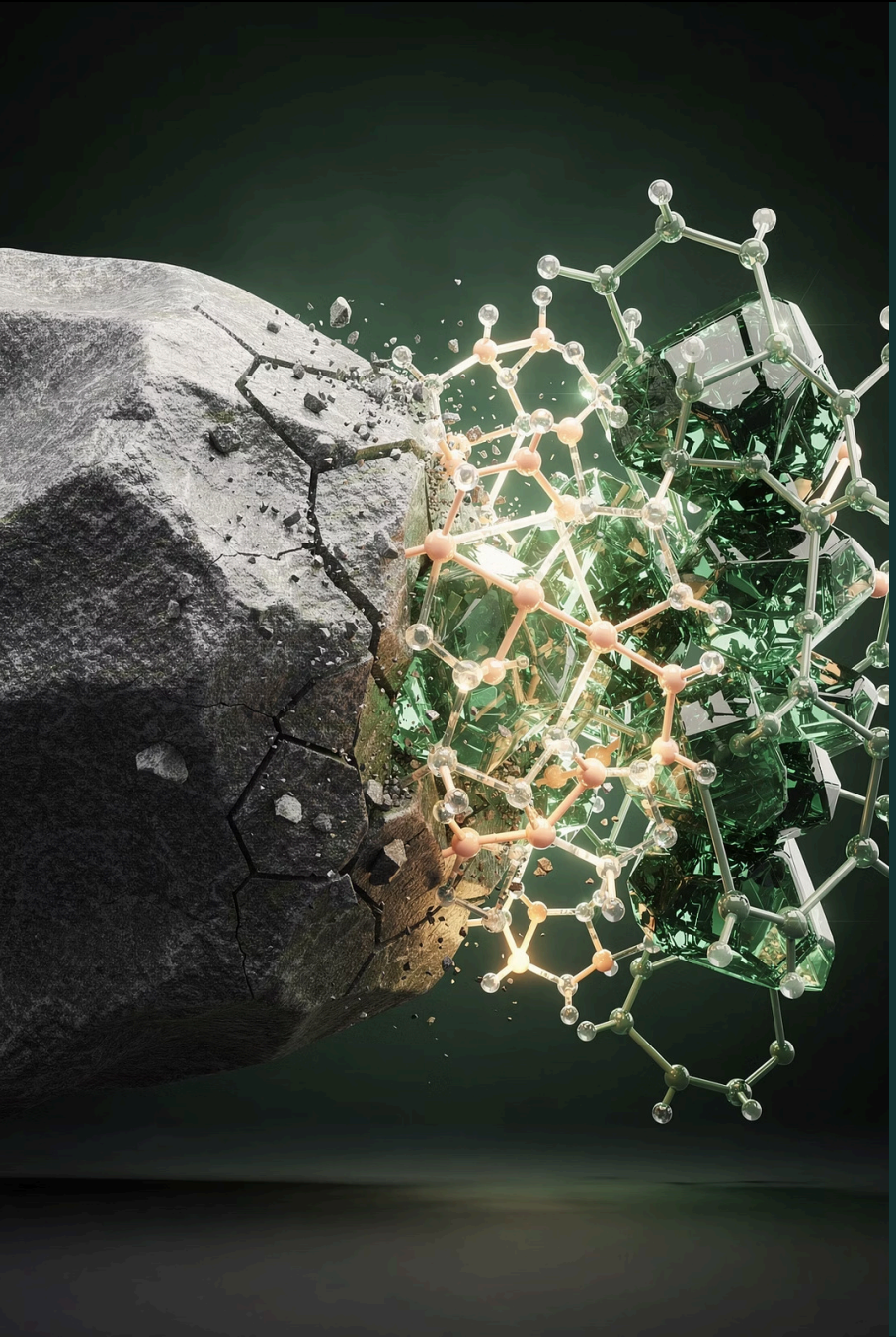
Propargil alkoller, ilaç sentezinde ve doğal ürünlerin total sentezinde kritik ara maddelerdir. **Efavirenz** (anti-HIV ilacı) sentezinde kiral merkezin oluşturulması bu reaksiyon üzerine inşa edilmiştir.

Kalsiyum Karbürün Rönesansı

Geleneksel asetilen kullanımı: yüksek basınç altında patlama riski, taşıma güçlükleri.

St. Petersburg Üniversitesi'nden **Ananikov ve ekibi**, katı CaC_2'nin DMSO gibi aprotik polar çözücülerde, az miktarda su veya florür iyonu (TBAF) aktivasyonu ile doğrudan karbonil bileşikleri, aminler ve halojenürlerle tepkimeye girdiğini göstermiştir:

- Florür iyonu, CaC_2'nin kristal örgüsünü bozarak reaktif asetilür anyonlarını serbest bırakır
- "Ate-kompleksleri" üzerinden reaksiyon yürür
- Yan ürün $Ca(OH)_2$ (sönmüş kireç) çevreye zararsız ve kolayca uzaklaştırılabilir



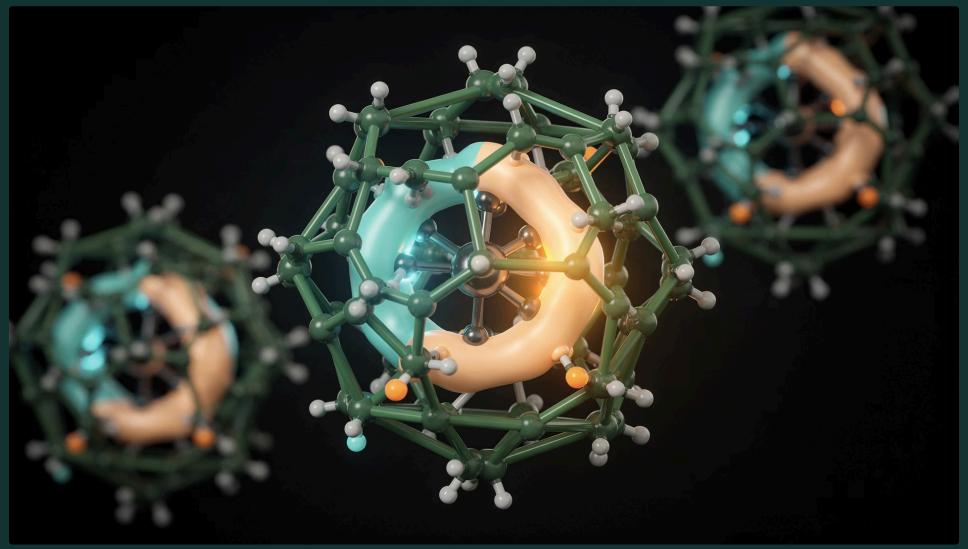
CaC_2: Hammadde ve Sanat Ayrımı Üzerine

Basit bir taş parçası gibi görünen CaC_2, doğru bilgi ve yöntemle işlendiğinde modern organik sentezin değerli bir yapı taşına dönüşür. Bu dönüşüm, maddenin özüne yerleştirilmiş potansiyelin, ilim ve irade gerektiren bir süreçle açığa çıkarılmasından ibarettir.

> Hammadde aynıdır; onu değerli kılan, üzerine eklenen bilgi ve sanattır. Akılsız atomların bu potansiyeli kendiliğinden ortaya koyamayacağı açıktır.

Katalitik Enantioselektif Alkinilleme

İlaç moleküllerinin çoğu kiraldir ve yalnızca tek bir form biyolojik aktivite gösterir. Zn, Cu, Rh ve Ir bazlı kiral katalizörler bu sorunu çözer:



01

Asimetrik Cep Oluşumu

Kiral ligand (BINOL türevleri veya amino alkoller) metal iyonuna bağlanarak asimetrik bir "cep" oluşturur.

02

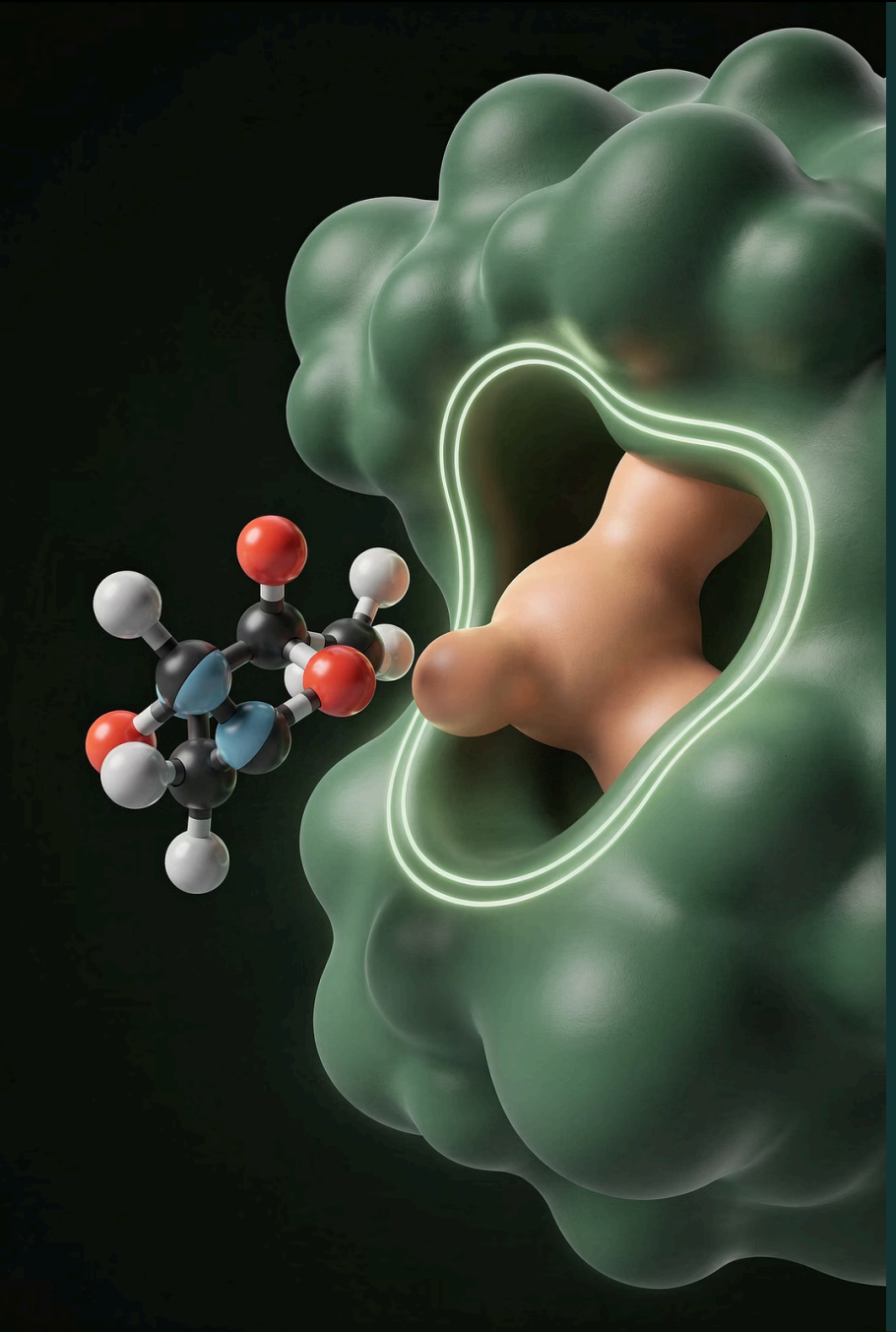
Konformasyon Kontrolü

Asetilür iyonu bu cep içinde belirli bir konformasyona zorlanır; karbonil bileşiği yalnızca tek yönden yaklaşabilir.

03

Yüksek Enantioseçicilik

Makrosiklik lityum binaftolat katalizörler, ketonlara lityum asetilür katılmasında üçüncül propargil alkollerin yüksek enantioseçicilikle sentezlenmesini sağlar.



Kiral Mimari: Geometrinin Belirleyiciliği

Bu katalitik düzeneğin öğrettiği:

Anahtar-Kilit Uyumu

Aktif bölgedeki seçicilik, enzimlerin çalışma prensibinin aynısıdır.

Geometri → Makroskobik Sonuç

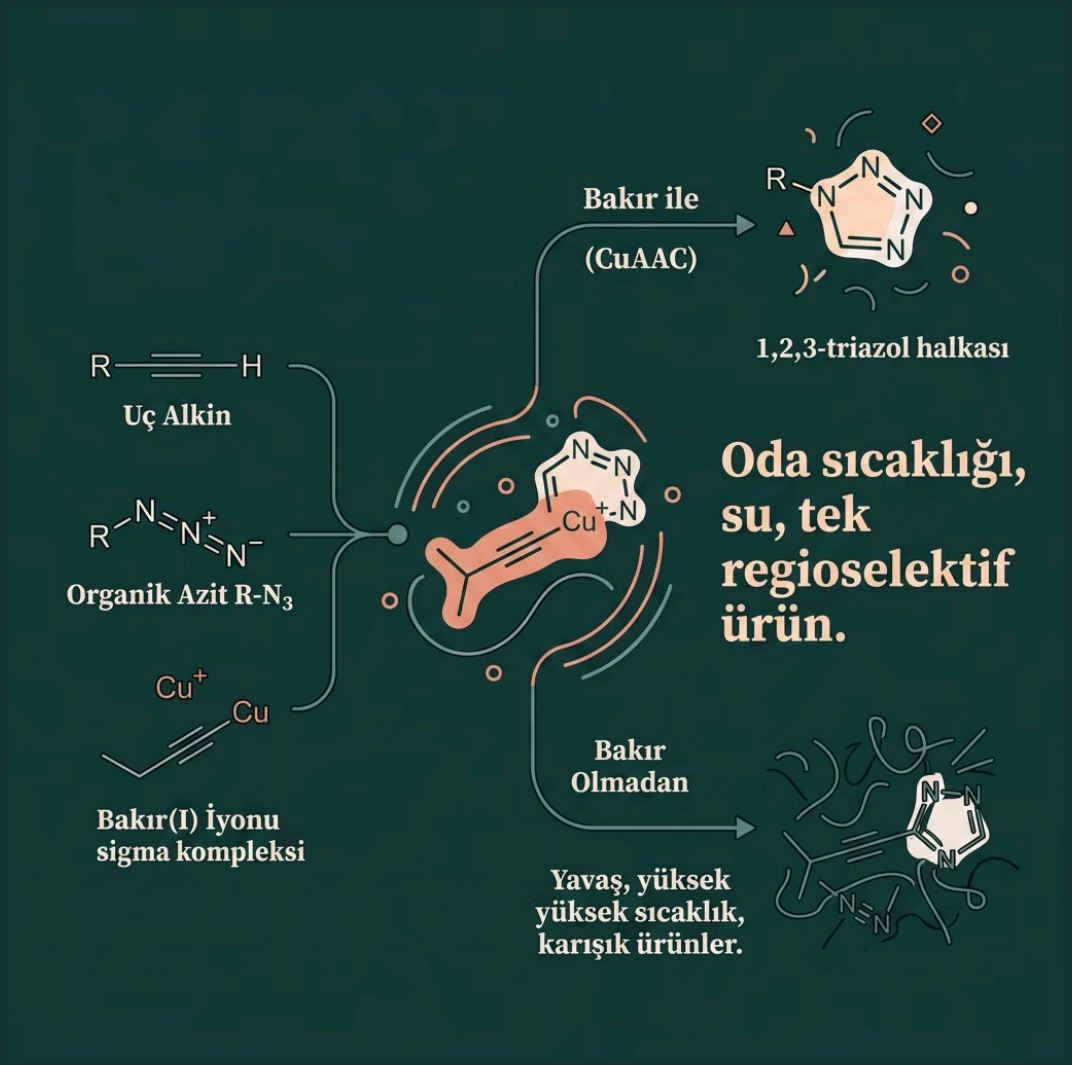
Moleküler düzeydeki geometrik düzenlemeler (kiralite), makroskobik sonuçları (ilacın etkinliği) doğrudan belirler.

Kasıtlı Müdahale

Katalizörün tasarımı, moleküllerin uzaydaki yönelimlerini öngören ve yönlendiren kasıtlı bir müdahaleyi yansıtır.

Click Kimyası: CuAAC Reaksiyonu

2022 NOBEL KİMYA ÖDÜLÜ — SHARPLESS VE MELDAL



Reaksiyon Özeti

Terminal alkin + organik azid (R-N₃) → 1,2,3-triazol halkası

Bakır(I) iyonu, terminal alkine bağlanarak bakır-asetilür (sigma-asetilür) kompleksi oluşturur; azid molekülünü aktive eden bu kompleks bir **kalıp (template)** görevi görür.

Bakırsız

Çok yavaş, yüksek sıcaklık, ürün karışımı

Bakır Varlığında

Oda sıcaklığında, suda, tek ürün (regioselektif)

Biyo-Ortogonallik: Seçiciliğin Anlamı

CuAAC'nin en kritik özelliği:

Karmaşık Hücre Ortamında Seçicilik

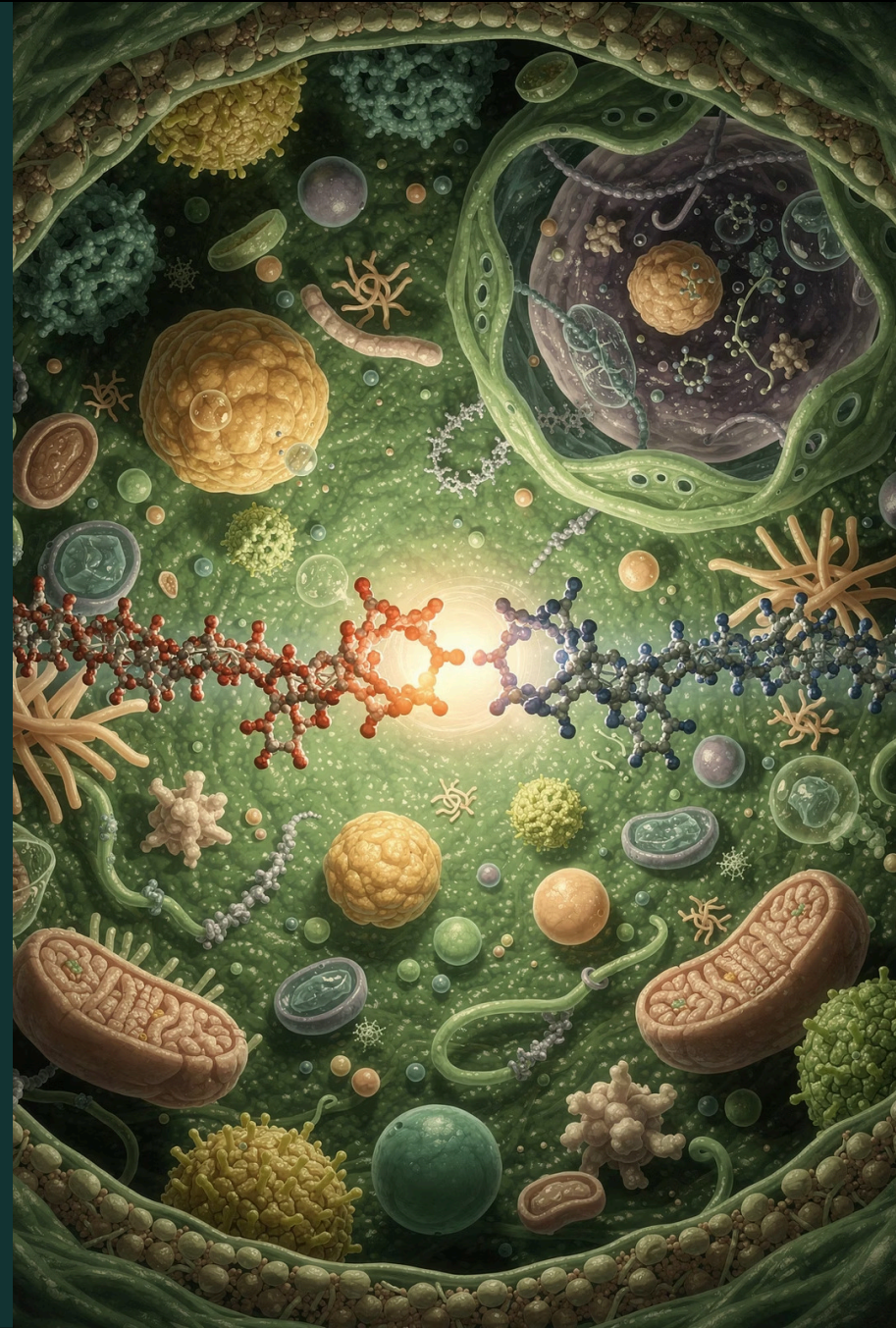
Karmaşık hücre ortamında binlerce farklı reaktif grup (amin, tiyol, karboksil, DNA, protein) bulunur; azid ve alkin **yalnızca birbirleriyle** ve yalnızca bakır katalizörlüğünde tepkimeye girer.

Geometrik ve Elektronik Kurallar

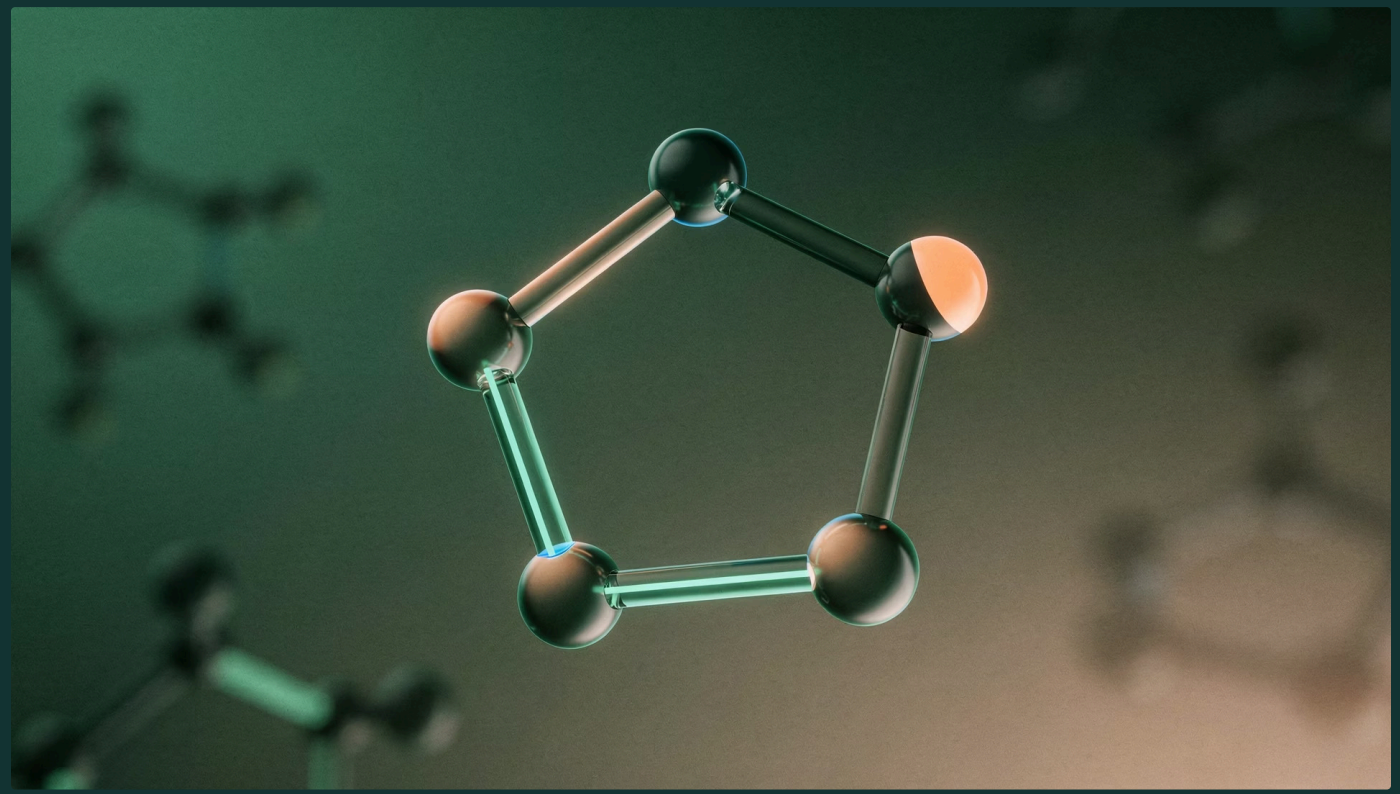
Bu seçicilik, moleküllerin belirli geometrik ve elektronik kurallar çerçevesinde, belirli bir amaca hizmet edecek biçimde etkileşime girdiğini gösterir.

Uygulama Alanları

Canlı hücrelerde ilaç takibi, protein işaretleme, antikor-ilaç konjugatları (ADC), yeni polimerler.



Triazol Halkasının İşlevsel Önemi



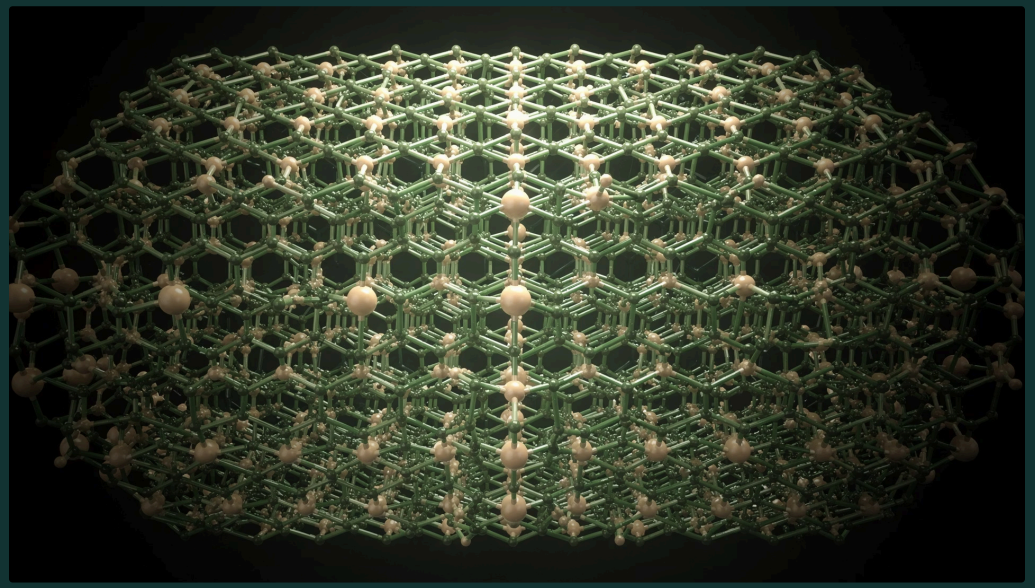
CuAAC Ürünü Triazol Halkasının Özellikleri

> Bakır atomunun bu süreçteki rolü, enerji bariyerini düşürerek iki reaktifi bir araya getirmektir. Katalizörün sisteme yerleştirilmesi, reaksiyonun gerçekleşmesi için tasarlanmış bir araç olduğunu açıkça ortaya koyar.

- Biyolojik sistemlerdeki **peptid bağlarını taklit edebilen** kararlı bir yapıdır.
- İlaç tasarımında sıkça kullanılır.
- "Click" terimi, iki molekülün her ortamda birbirini bulup hatasız birleşmesini ifade eder.

Metal-Organik Kafes Yapıları (MOF) ve Gaz Depolama

Asetilenik bağlar ve türevleri (asetilendikarboksilatlar), MOF yapılarında organik bağlayıcı (linker) olarak kullanılır:



01

Gözenekli Kristal Malzeme

Metal düğümleri ve asetilenik bağlayıcılar belirli açılarla birleşerek yüksek iç yüzey alanına sahip gözenekli kristal malzeme oluşturur.

02

Hassas Gözenek Ayarı

Asetilenik bağların rijit ve doğrusal yapısı, gözenek boyutlarının hassas ayarlanmasına olanak tanır.

03

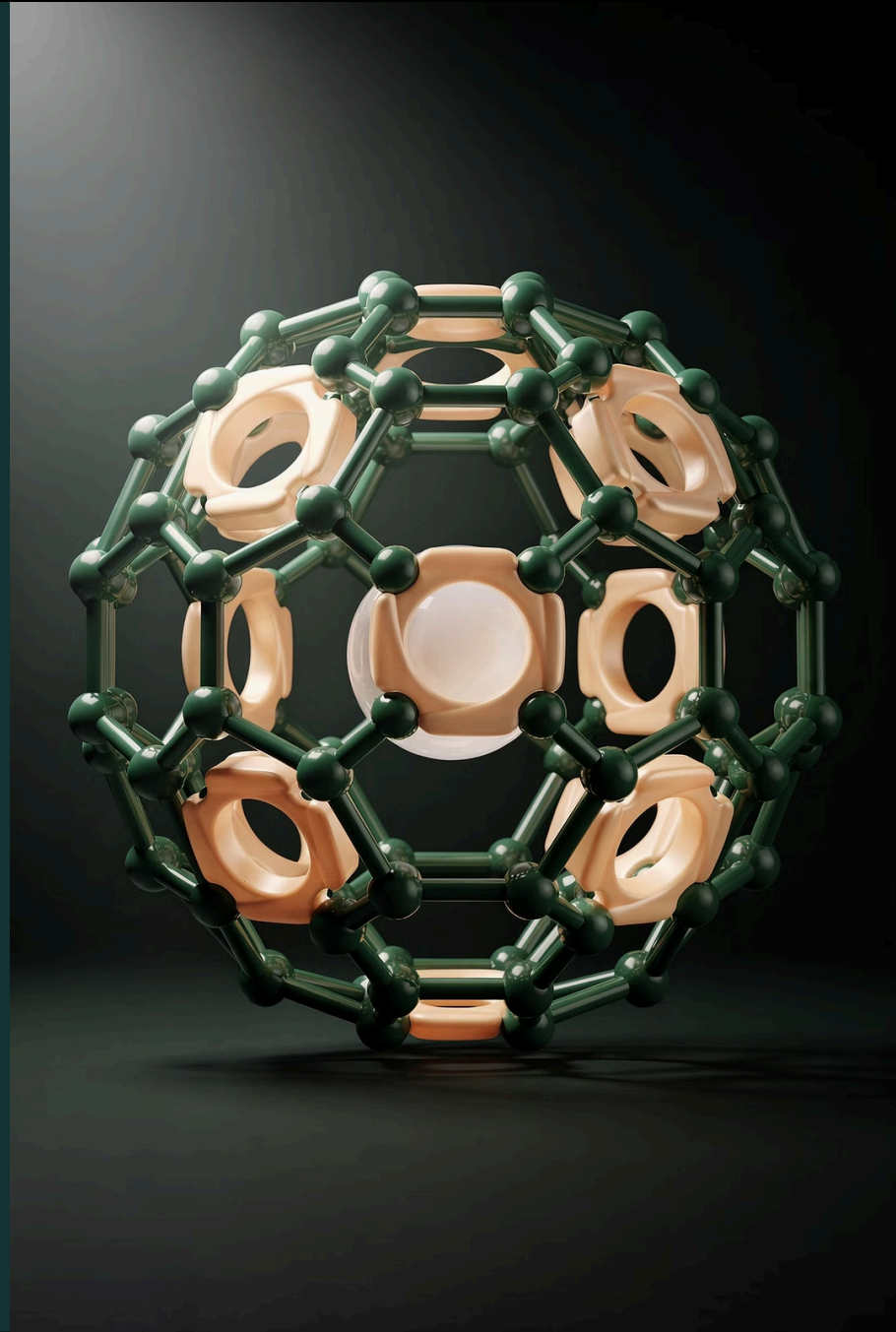
Rekor Kapasite

FJI-H8 gibi bakır bazlı MOF'lar, asetilen gazını atmosferik basınç altında ve oda sıcaklığında güvenli biçimde depolamada rekor kapasiteye ulaşmıştır.

MOF Mimarisi: Atomların Uzaydaki Düzeni

Asetilen molekülleri, MOF'un gözeneklerine yerleşerek patlama riskini minimize eden kararlı bir etkileşime girer.

Burada sorulması gereken soru şudur: Gözeneklerin boyutu ve kimyasal yapısı yalnızca asetilen molekülünü kabul edecek şekilde belirlenmiştir. Atomların boyutları, bağ açıları ve elektronik özellikleri birbiriyle bu denli uyumlu kılınmıştır. Bu geometrik uyum, rastgele bir araya gelişin değil; hassas bir düzenin ürünüdür.



Kanunlar Fail midir?

Asetilür iyonunun oluşumunu ele alalım:

Termodinamik Yasalar

Asit-baz dengesi çerçevesinde, sodyum amid ile alkin karşılaştığında proton transferi gerçekleşir.

pKa Farkı Nedir?

"pKa farkı" bu olayı **yapan güç değildir**; olayın gerçekleşme biçiminin **tarifidir**.

Kanunların Sınırı

Kanunlar, maddenin davranışını tanımlar; ancak maddeye bu davranışları yaptıracak bir iradeye sahip değildirler.

⚠ Sodyum amid cansız bir moleküldür; ne "kararlılık" kavramını bilir ne de bir alkini deprotonlamaya karar verebilir.

Hammadde, Sanat ve Fail

Elementler Hammaddedir

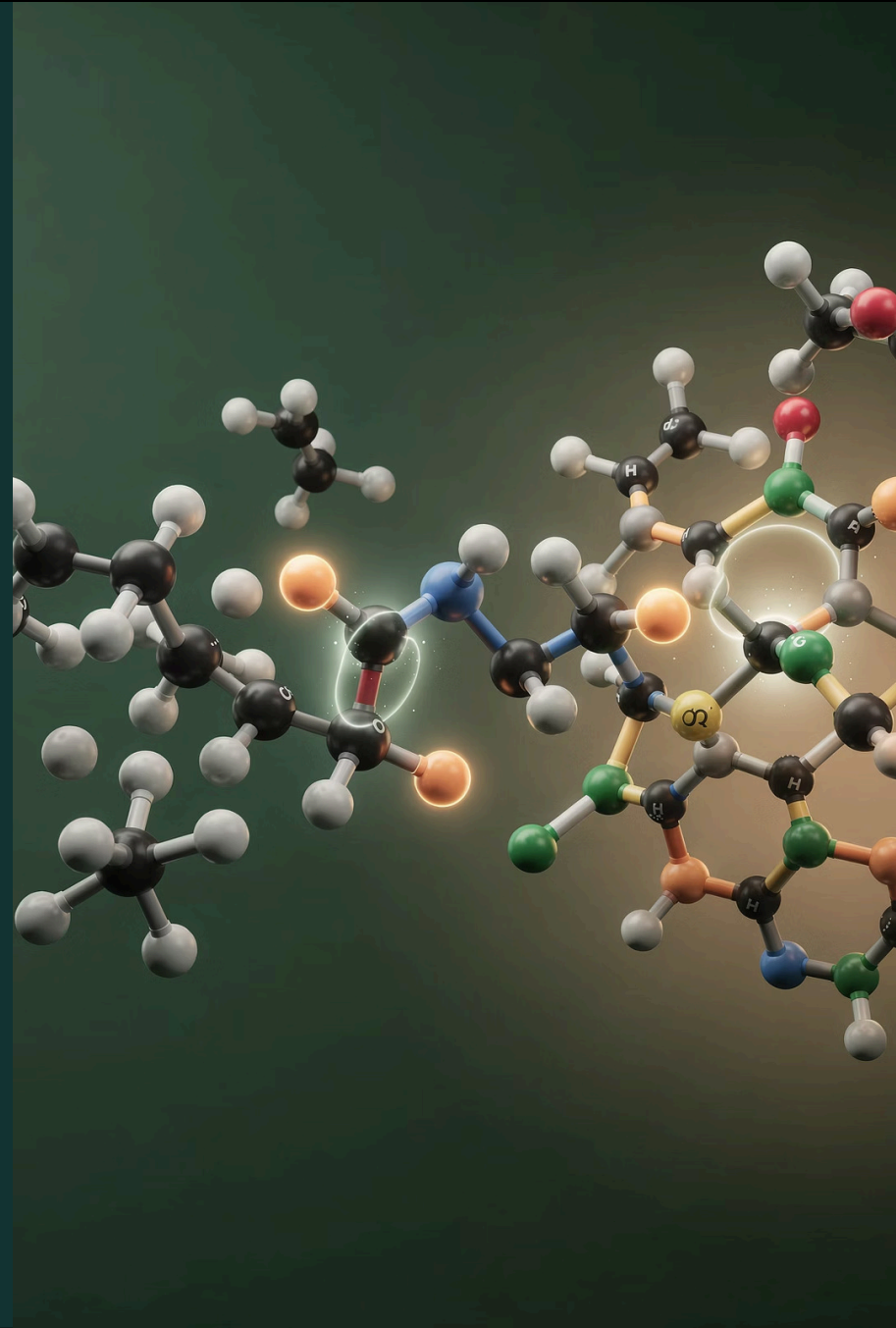
Karbon, hidrojen, azot, bakır gibi elementler hammaddedir; tek başlarına "iyileştirme" veya "hastalık tedavi etme" özelliği taşımazlar.

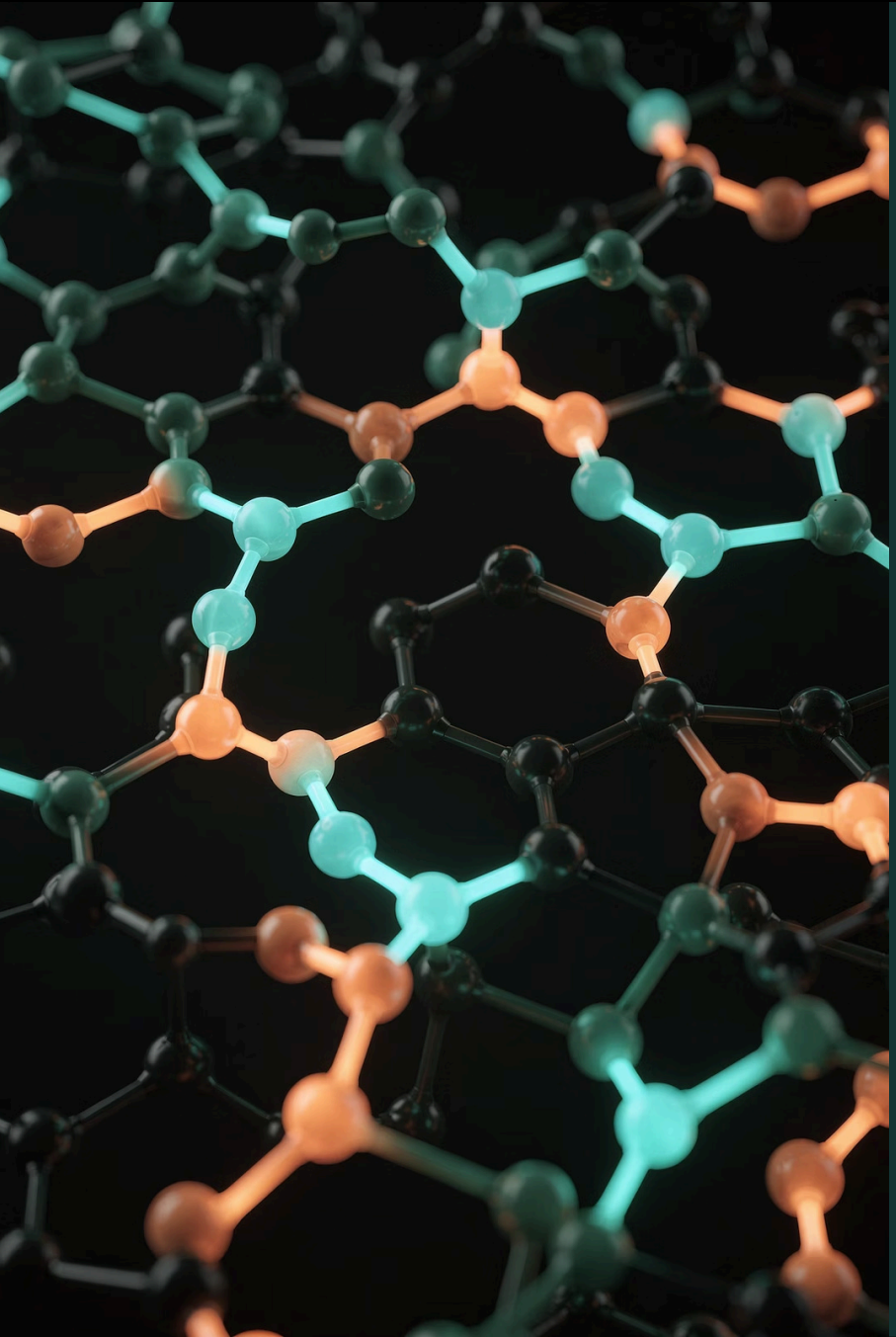
Bilgi ve Kudretle Dönüşüm

Bu hammaddeler bilgi (sentez planı) ve kudret (reaksiyon koşulları) ile işlendiğinde, **Efavirenz** gibi bir anti-HIV ilacı ortaya çıkar.

Yeni Özellikler

Yeni molekül, hammaddesinde bulunmayan yepyeni özelliklere (antiviral etki) sahiptir. Cansız ve şuursuz karbon atomlarının bir araya gelip insan hayatını kurtaracak bir yapıya dönüşmesi, maddenin özüne yerleştirilmiş potansiyelin dışarıdan bir müdahaleyle açığa çıkarılmasından ibarettir.





Sentez: Bir Bütün Olarak Asetilür Kimyası

Bu derste ele alınan bulgular üç temel sonuca işaret eder:

Hassas Denge

sp hibritleşmesinin %50 s karakteri, pKa değerini tam olması gereken noktaya (≈25) koyar; bu hassas denge, karbon kimyasının tüm işleyişini mümkün kılar.

Geometrik ve Elektronik Kurallar

CuAAC'deki biyo-ortogonallik, MOF'lardaki geometrik uyum ve kiral katalitik "cep" yapısı; moleküllerin tesadüfle değil, geometrik ve elektronik kurallar çerçevesinde belirli amaçlara hizmet edecek biçimde etkileştiğini gösterir.

Potansiyelin Açığa Çıkarılması

Atomların hammadde olmaktan çıkıp ilaç, malzeme veya biyolojik araç haline gelmesi, maddenin potansiyelinin ilim ve irade gerektiren süreçlerle açığa çıkarılmasıdır.